

安田女子大学紀要 45, 257-266 2017.

中咽頭癌の発癌要因の臨床疫学的研究

－ 原発不明頸部転移癌で発症した症例のHPV感染の関与についての検討 －

宮 原 裕

A Clinical Epidemiological Study of Carcinogenetic Factors for Oropharyngeal Cancer, with Respect to the Status of HPV Infection in Cases of Primary Unknown Neck Cancer

Hiroshi MIYAHARA

要 旨

当初原発不明扁平上皮癌とした症例のうち、転移リンパ節摘出後2年以上の経過で原発巣が中咽頭ワルダイエル咽頭輪と判明した2例を経験した。原発巣はそれぞれ口蓋扁桃と舌根扁桃であった。内1例は嚢胞性のリンパ節であった。両症例共、頸部郭清リンパ節と原発巣もHPV感染についてのp16免疫染色法では陽性であった。

中咽頭扁平上皮癌のうちHPV陰性例のリスクファクターは、従来から指摘されてきた喫煙・飲酒であるが、HPV陽性中咽頭癌の発癌にはHPV感染が考えられる。HPV陽性例の予後は良いことから、今後中咽頭癌の治療選択にあたってはHPV statusを考慮して行うことが重要である。

キーワード：中咽頭癌、HPV 感染とp16、ワルダイエル咽頭輪、喫煙と飲酒、原発不明癌

は じ め に

口蓋扁桃を主とする中咽頭癌はほとんどが扁平上皮癌であり、その発癌に関して従来は喫煙、飲酒といった生活習慣に絡むリスクファクターが指摘されてきた。しかし、近年は別のタイプの中咽頭癌の存在が注目されるようになり、中咽頭扁平上皮癌とヒト乳頭腫ウイルス (human papilloma virus, HPV) の関与について多くの報告がなされるようになった。大阪府立急性期・総合医療センターにおいて、当初原発不明頸部転移癌（以下原発不明癌）例として治療を行った症例のうちで、その後の経過で原発巣がワルダイエル (Waldeyer) 咽頭輪と判明した2例を経験した。そこで、改めてHPV感染の有無についてHPVの代替マーカーとして汎用されているp16の発現を免疫組織染色法により病理学的検討を行い興味ある結果が得られ、今後の中咽頭癌および原発不明癌の治療戦略を立てる場合に参考となる事項であると考えられたので報告する。

対 象 と 方 法

2000年7月から2010年3月までに大阪府立急性期・総合医療センター頭頸部外科にて加療を行った中咽頭癌44例を今回の検討対象とした。その内訳は初回加療時に原発巣が中咽頭であった42

例と初回原発不明頸部転移癌としていた後に原発が中咽頭と判明し加療した2例であった。病理組織診断の内訳で40例は扁平上皮癌であったが、1例は腺様嚢胞癌、他の1例は低悪性度腺癌であった。性別は男性30例、女性14例で、年齢は40歳代2例、50歳代13例、60歳代19例、70歳代8例、80歳代2例であった。原発中咽頭亜部位は側壁28例、前壁8例、上壁6例、後壁2例で、進行病期（原発不明例を除く）はⅠ期4例、Ⅱ期8例、Ⅲ期8例、Ⅳ期22例であった。HPVの検出法としては、病理組織標本でp16の免疫組織染色法を行った。

症 例 提 示

症例1 50歳、男性

主訴：右上頸部腫瘍、喫煙・飲酒歴：なし

経過：右上頸部腫瘍に気づき、近耳鼻科を受診し当科を紹介された。

当科での診察では右上頸部に腫瘍を触知したが（図1a）、頸部CT検査所見では腫瘍のほとんどはlow densityであり（図1b）、MRI検査ではhigh densityで嚢胞性変化を示唆する所見であった（図2a, b）。上・中・下咽頭、喉頭には異常所見は認めず、原発巣不明として全身麻酔下に同腫瘍摘出術を施行した。その腫瘍はとくに周囲組織とは癒着などは認めず、比較的容易に摘出された（図2c）。術後の病理組織検査結果では中等度分化型扁平上皮癌であり、鱗性癌の疑い（一部嚢胞様）とのことであった。右口蓋扁桃はやや腫大していたが、その表面には腫瘍病変は認めなかった。とくに放射線などの後療法は行わなかった。

1年2か月後の診察で右顎下部腫瘍が出現したため、改めて右頸部郭清術（rtND（SJ1-2/VM））を行った。前回と同じく病理組織は扁平上皮癌であったので原発巣精査のためにPET検査をすすめたが、閉所恐怖症があり検査は拒否された。その後1年7か月後再度PET検査を強くすすめ、鎮静剤を服用したうえで施行された。その結果、右扁桃部に取り込み（uptake）があることが判明した（図3a, b, c, d）。そこで、原発巣が右口蓋扁桃にあることがほぼ間違いないことを患者に説明した後、初診からほぼ2年7か月後に拡大口蓋扁桃摘出術を行った。その病理結果は中等度分化型扁平上皮癌であった（図4a）。さらに術後頸部に放射線治療60Gy照射を行った。その後も定期的な診察を行ったが初診から8年後にも再発なく経過している。今回改め

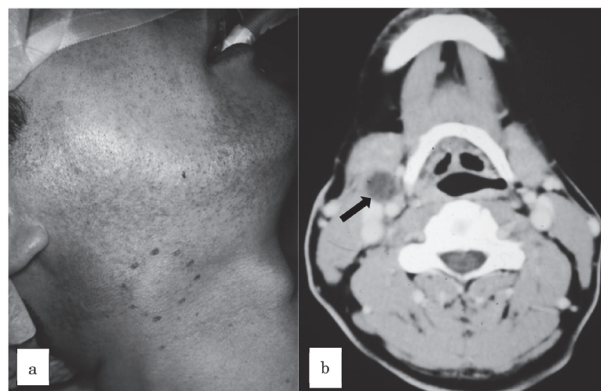


図1. 症例1，右上頸部の腫瘍所見（a）とCT所見（b）

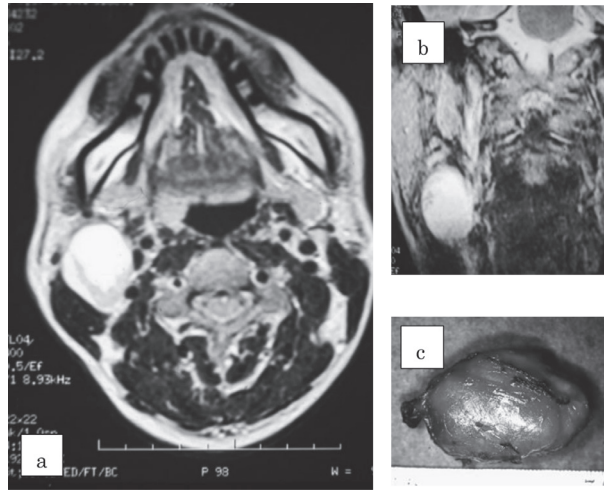


図2. 同右上頸部腫瘍のMRI所見 (a: 冠状断 b: 前額断) と摘出腫瘍 (c), 腫瘍内の嚢胞性変化を認める。

て病理科で初回の摘出リンパ節および後に摘出された口蓋扁桃腫瘍のp16免疫染色を行ったところ、核および細胞質に強陽性の腫瘍細胞が初回摘出リンパ節（++）と摘出口蓋扁桃（++）で認められた（図4b）。つまり、頸部リンパ節、口蓋扁桃ともにHPV陽性例であった。

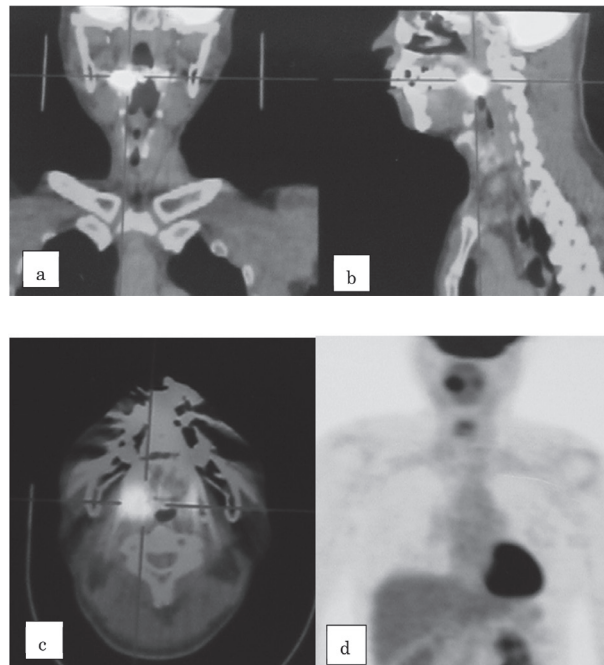


図3. 症例1, PET/CT画像検査で右口蓋扁桃部に取り込み所見 (a, b, c, d)

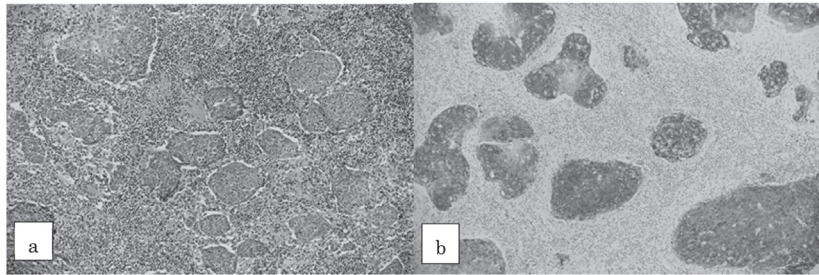


図4. 症例1, 摘出扁桃癌病理組織 (a: H.E.染色, b: p16免疫染色所見)

症例2 58歳, 女性

主訴：徐々に増大する左頸部腫瘍（1年前～），喫煙・飲酒歴：なし

経過：初診時所見として上頸部に1cm大，中頸部に34x45mm大のリンパ節の腫大を認めた（図5a）。穿刺吸引細胞診で扁平上皮癌の診断であった。上・中・下咽頭，喉頭などの精査をし，PET検査も行ったが原発巣は不明であった（図5b, c）。そこで，病状説明の上，左頸部郭清術（IctND（SJ1-3/VM））を行った。摘出標本の病理検査結果では中等度分化型扁平上皮癌であった（S: 0/5, J1: 2/6, J2: 2/7, J3: 2/2）。その後は定期的にPET, CT検査で経過を観察していた。4年後に左側頸下部にリンパ節腫大を認め，両頸下部郭清術を行った。その際もPET検査を実施したが，原発巣を疑わせる所見は認めなかった。さらに，その2年後に診察時に舌根部に異常な腫大を認め，その部から組織生検を行ったところ扁平上皮癌の診断がなされた。改めて病理科で摘出リンパ節のHPV p16免疫染色を行ったところ，初回摘出リンパ節は陽性（++），生検舌根扁桃も陽性（+）でHPV陽性例であった。そこで本人，家族に病状説明したうえで手術ではなくて化学放射線治療を施行した。

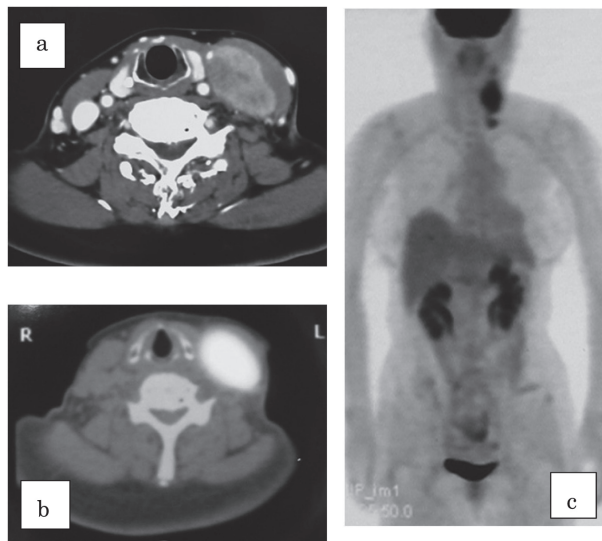


図5. 症例2, PET/CT所見 (a: CT, b, c: PET), 左頸部リンパ節の腫瘍陰影と取り込み所見

考 察

頭頸部癌は喉頭癌、咽頭癌、口腔癌などが多く、病理組織は扁平上皮癌が多い。上部気道・消化器（upper aero-digestive tract）の部位であり、発癌には外因（口腔衛生、食物、喫煙・飲酒などの嗜好品など）が強く関与することが考えられてきた。著者はこれまで喉頭癌、中・下咽頭癌の発癌への喫煙・飲酒の関与についての臨床疫学および基礎的研究を永年にわたって行い多くの発表を行ってきた¹⁻⁶⁾。なお、その際喫煙と飲酒の習慣強度を評価する指標としてはそれぞれBrinkman指数とSake指数を使用した。Brinkman指数とは病前の喫煙量の表現法の一つで、紙巻きタバコの一日本数と喫煙年数を乗じたものと定義される（Brinkman 1962）。また、Sake指数は病前の飲酒量の表現法の一つとして著者の宮原が設定したもので、日本酒の一日合数（換算）と飲酒年数を乗じたものでわが国では汎用されている¹⁾。

喫煙が種々の癌など多くの疾患の誘因であることは近年のエビデンスの蓄積により自明の事柄である。喫煙の発癌死亡リスクについて平山の疫学的研究では非喫煙者を1.00とした喫煙者の死亡比（標準化死亡率）は男性喉頭癌で32.5と極めて高値であり、肺癌で4.45、咽頭癌で3.29、口腔癌2.85、食道癌2.24、膀胱癌1.61であった⁷⁾。頭頸部癌に関しては著者の検討では上咽頭、副鼻腔、甲状腺を除いて喉頭癌、咽頭癌、口腔癌では患者のBrinkman指数、Sake指数が高く（表1）、喫煙と共に過度の飲酒が強いリスク要因であった⁵⁾。しかもそれらの因子は他の部位への多発・重複癌発症の誘因にもなりうることを示し、とくに中咽頭癌や下咽頭癌では食道癌の重複癌発生頻度は高度飲酒例で有意に高かった⁸⁾（ $p<0.01$ 、図6）。なお、口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、

表1. 頭頸部癌患者におけるBrinkman指数（B.I.）とSake指数（S.I.）⁵⁾

癌腫	数(n)	Brinkman 指数 (B.I.)	Sake 指数 (S.I.)
喉頭癌			
声門上部	105	1,012**	49*
声門部	268	922**	51*
下咽頭癌			
梨状陥凹 男性	75	938**	94**
女性			
放射線照射歴(+)	4	0	0
放射線照射歴(-)	4	1,010**	73**
輪状後部	13	178	0
後壁	11	799	60
上咽頭癌	57	498	16
中咽頭癌			
上壁	13	1,004**	110**
側壁	39	906*	63*
口腔癌	47	344	54*
上顎洞癌	18	397	40
甲状腺癌	102	98	4
対照	100	488	20
		* $p<0.05$	** $p<0.02$

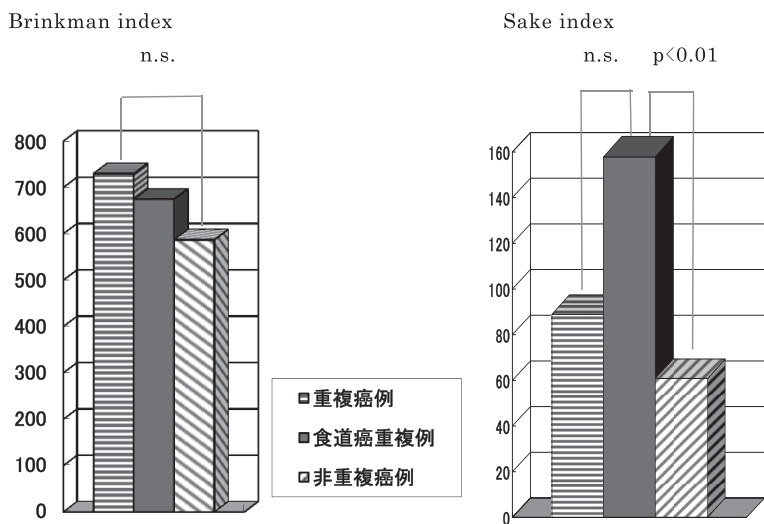


図6. 喫煙・飲酒と重複癌との関係（中咽頭癌）⁸⁾，食道癌重複例ではSake indexが有意に高値であった。

食道癌，肝臓癌は，WHOの外部組織国際がん研究機関（IARC）により長期にわたる恒常的な過剰飲酒により発生しやすい飲酒関連癌に規定されるようになった。エタノールが体内で代謝される過程で毒性の強いアセトアルデヒドという物質が産生される。これをさらに分解する能力の弱い人が遺伝的に存在し，日本人に多くみられ，その様な人たちはわずかな飲酒でも癌発症のリスクが増すことが分かってきた。この様に飲酒関連癌では多量の飲酒自体がリスク因子であるが，飲酒に加えて喫煙の習慣のある人はさらに癌の危険性が増加する。それらのデータを踏まえ2006年には日本頭頸部癌学会総会（大阪）において著者が参加した禁煙節酒推進委員会主導で禁煙節酒宣言を行った。

ワルダイエル咽頭輪の口蓋扁桃を主とする中咽頭癌はほとんどが病理組織学的には扁平上皮癌であり，前述したようにその発癌に関しては，従来は喫煙，飲酒といったリスク因子が指摘されてきた。ところが，1970年以降スウェーデンでは扁桃癌の患者数が急増しており，1970年以降の診断数はそれまでの3倍に達していた。Dalianisらによると，この増加にはhuman papilloma virus (HPV) が直接関係しているとし，頭頸部扁平上皮癌におけるHPV陽性中咽頭癌の比率について，1970年代23%，1990年代57%，2007年代93%と増加していた⁹⁾。また，アメリカでも1973年18%，2004年31%とHPV陽性扁桃癌が増加していることが報告された¹⁰⁾。中咽頭扁桃癌の最大のリスク因子は，喫煙と飲酒であることは以前から知られていたが，最近の研究でHPVと扁桃癌との関連が示されるようになり，HPV感染もリスク因子の1つといえるようになった。

HPVは外陰部の疣贅やコンジローマを引き起こすウイルスで，既に100種類以上が同定されており，それらのうちのいくつかには，子宮頸癌などの発癌性が認められている。2003～'07年にスウェーデンのストックホルム住民の扁桃癌患者の120例から得られた98例の生検材料の分析で，83例（84.7%）がHPV陽性で，主としてHPV16によるものであった⁹⁾。そこで，スウェーデンでは2010年以降，10～12歳の女兒すべてに接種されるHPV新ワクチンが，口腔内のHPV感染にも有効であるか否かを確認したいとしている。その新しいワクチンは，HPV16および18に対する

予防効果があるとされている。

わが国でもHPV陽性の中咽頭癌の増加が報告されるようになり、最近行われた国内21の多施設共同研究では、148例の中咽頭癌でHPV陽性例は51.4%で、そのうちHPV16が90.8%であり、HPV陽性例は口蓋扁桃を主とする側壁に多く（70.3%）、非喫煙者、非飲酒者が多い傾向にあった¹¹⁾。Maruyamaら¹²⁾による頭頸部扁平上皮癌493例を対象とした研究では、非中咽頭癌ではHPV陽性率は3.6%にすぎなかったのに対して、中咽頭扁平上皮癌163例におけるHPV陽性率は34.4%と高率であった。さらにHPV陽性であった68例でのHPVのタイプではHPV16のタイプが最も多く、91.1%を占めていた¹²⁾。同じ施設の猪原ら（大阪大学）¹³⁾は中咽頭癌症例151症例（側壁84.2%、舌根10.5%）でHPV陽性率は51.7%（78例）で、その内HPV16は89.7%を占め、HPV陽性中咽頭癌の特徴として、年齢が若いこと、病理は扁平上皮癌でも分化度が低い傾向があり、HPV陽性例では非喫煙者、非飲酒者が多い傾向あり（ $p<0.0001$ ）、予後がよいことなどをあげている（表2）。われわれの提示したHPV陽性2症例は喫煙歴も飲酒歴もなく、扁平上皮癌の分化度は中等度分化型であり同様の病態・病理を示していた。

なぜHPV陽性の中咽頭癌が増加しているのかという疑問に対して、性感染症としての背景、性活動の変化（低年齢化、活発化、多様化）、感染の蔓延化が指摘されている。欧米の状態とくに性活動の変化がわが国でも同じように言えるのかどうか、一方で、男性の喫煙率は30%にまで減少しているが近年下げ止まりの感があり、従来の喫煙・飲酒が関与する発癌が相対的に減少してくのが今後の問題点となる。

近年、欧米からの報告で中咽頭癌患者が増加していること、それらの症例で病理組織にてHPV感染が証明されることが多いことにあわせて、治療の面でそれらHPV陽性例は放射線治療や化学療法に対する感受性が高く、手術を含め治療を行うと陰性例に比べて予後がよいとの報告が相次いでいる^{14,15)}。放射線療法腫瘍学グループによるRTOG試験（Gillisonら）では、Ⅲ期またはⅣ期の中咽頭癌患者323例に対する後ろ向き解析で、206例はHPV陽性、117例は陰性であった。結果はシスプラチンと放射線の併用治療開始後3年生存率はHPV陰性群で57%であったのに対してHPV陽性群では82%であった。HPV陽性かつ非喫煙者であれば3年生存率は90%以上、無増悪生存率は陽性群の74%に対し、陰性群では43%と低かった¹⁶⁾。また、局所進行の中下咽頭・喉頭癌で病期Ⅲ、Ⅳ症例424例を対象としたBonner試験において、分子標的薬セツキシマブ併用放射線治療の単独に対する生存への上乗せ効果が示された。この試験での中咽頭癌253例のうち評価が可能であった182例（p16陽性75例41%、p16陰性107例59%）に対するサブグループ解析の結果、放射線＋セツキシマブおよび放射線単独の3年局所制御率や生存率でp16陽性群の方がp16陰性群よりも勝る傾向を認めていた^{17,18)}。今回提示した2症例は原発巣が微小でありながら頸部リンパ節転移は示したわけで、その後の経過も長く治療に反応したという面ではHPV陽性癌の特徴を示しているといえる。

ところで、Yasuiら¹⁹⁾は、原発巣と頸部リンパ節転移におけるHPVとの関係を調べ、中咽頭癌37例の原発巣と転移リンパ節のHPVの陽性と陰性のstatusは完全に一致することを示し、頸部転移リンパ節からHPVが検出される原発不明癌の原発巣は中咽頭癌が最も多いと考えられると述べている。また、Yasuiら¹⁹⁾は、転移リンパ節の造影CT所見で嚢胞性の場合にはHPV陽性のことが多く、逆に転移リンパ節が壊死状あるいは充実性であった場合はHPV陰性のことが多いと述べている。したがって、嚢胞性の場合には穿刺吸引細胞診でHPVを検出することを勧めている。われわれの症例1も画像上リンパ節は嚢胞性を示していた原発不明癌であり、その後口蓋扁桃が

表2. HPVと中咽頭癌の臨床的特徴

特徴	HPV 陽性	HPV 陰性
年齢	若い傾向	中高年
性行為との関連性	あり	なし
性差	男/女：3/1	男/女：3/1
病理(扁平上皮癌)	低分化型	分化角化型
前癌病変	なし	mild～severe dysplasia
p53 mutation	低頻度	高頻度
p16 expression	高発現	低発現
発生亜部位	口蓋扁桃・舌根	全亜部位
他のリスク因子	マリファナ、免疫抑制剤	喫煙・飲酒
全体に占める割合	22-26%	74-78%
HPV16/18 の関与割合	90-95%	なし
予後	良好	不良

原発であることが判明し、経過観察後のHPV検査では頸部リンパ節も摘出口蓋扁桃癌もp16陽性例でありその報告を支持する結果であった。

したがって、中咽頭癌に対する今後の診断・治療戦略としては、病態、HPV検査の結果により、HPV陰性で喫煙・飲酒歴を有する壮年男性であれば従来の治療選択で手術、化学放射線治療を行い、HPV陽性の場合には、非喫煙、非飲酒、若年男女であれば放射線、化学療法などの低侵襲治療がすすめられるが、喫煙・飲酒歴があれば一概に治療強度を下げることは一考を要するということで治療法の個別化が期待される。また、予防対策としてはまだ日本では認められていないが、予防ワクチン接種も推奨される。

結 語

当初原発不明扁平上皮癌とした症例のうち、転移リンパ節摘出後2年以上の経過で原発巣がワルダイエル咽頭輪と判明した2例を経験した。原発巣はそれぞれ口蓋扁桃と舌根扁桃であった。両症例共、頸部郭清リンパ節と原発巣も免疫染色法でp16陽性であった。内1例は嚢胞性のリンパ節であった。

HPV陰性の中咽頭癌は喫煙・飲酒がリスクファクターとなる従来の頭頸部癌であるが、一方、HPV陽性の中咽頭癌は増加しており、HPV16型感染がリスクファクターとなることが最近判明した。両者には放射線や化学療法を含む治療に対する感受性に差があり、HPV陽性例では良い。従って治療選択にあたってはHPV statusを考慮することが重要となる。

また、原発不明頸部リンパ節の診断の際、嚢胞性の場合や転移リンパ節がHPV陽性の場合には限りなく中咽頭癌の可能性が高いことに留意し、特に口蓋扁桃や舌根扁桃に注意し診断・治療することが重要である。

謝辞 稿を終えるに臨み、大阪大学大学院医学研究科頭頸部外科学教授猪原秀典先生、大阪府立急性期・総合医療センター病理科部長（大阪大学医学部臨床教授）伏見博彰先生のご協力に感謝致します。

本論文は、申告すべき利益相反を有しない。

なお、本論文の一部は安田女子大学薬学部薬学セミナー（平成28年2月22日）にて報告した。

引用文献

1. 宮原 裕. (1981) 頭頸部悪性腫瘍の発がん要因（第1報）. 喫煙, 飲酒の影響に関する臨床的検討. 日耳鼻, 84 (1): 47-53.
2. 宮原 裕, 佐藤武男. (1982) 頭頸部悪性腫瘍の発癌要因（専門講座）. 日耳鼻, 85 (3): 348-351.
3. 宮原 裕, 鶴田至宏, 馬谷克則, 吉野邦俊, 佐藤武男. (1985) 頭頸部悪性腫瘍の発がん要因（第4報）下咽頭癌における喫煙, 飲酒のリスクファクターとしての検討. 日耳鼻, 88 (9): 1141-1145.
4. 宮原 裕. (2004) 頭頸部腫瘍学入門. I. 頭頸部癌の発癌要因. pp.351-372, 東京医学社, 東京
5. 宮原 裕. (1993) 喫煙と頭頸部癌. 耳喉頭頸, 65 (2): 97-104.
6. 宮原 裕. (2005) 喫煙と喉頭癌・咽頭癌. 日気食会報, 56 (5): 383-393.
7. 平山 雄. (1987) 予防ガン学—その新しい展開. 喫煙および飲酒の主要死因への寄与危険度. pp.69-74, メディサイエンス社, 東京
8. 宮原 裕. (2005) 中・下咽頭癌と食道癌との重複癌の実態. 耳展, 48 (3): 147-153.
9. Näsman, A., Athner, L., Du, J., Eriksson, M., Giraud, G., Ahrlund-Richter, S., Marklund, L., Romanitan, M., Lindquist, D., Ramquist, T., Lindholm, J., Sparen, P., Ye, W., Dahlstrand, H., Munde-Wikland, E., Dalianis, T. (2009) International Journal of Cancer, 125 (2): 362-366.
10. Cleveland, J.L., Junger, M.L., Saraiya, M., Markowitz, L.E., Dunne, E.F., Epstein, J.B. (2011) The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. J Am Dent Assoc, 142 (8): 915-24.
11. 徳丸 裕, 藤井正人, 家根旦有, 濱 孝憲, 志賀清人, 峯田周幸, 吉崎智一, 大上研二, 太田一郎, 平野 滋, 益田宗幸, 菅澤 正, 中島寅彦, 花澤豊行, 崎浜教之, 倉富裕一郎, 丹生健一, 加藤久幸, 今西順久, 杉本太郎, 鈴木真輔, 佐藤雄一郎. (2011) 中咽頭癌におけるヒト乳頭腫ウイルスの関与に関する多施設共同研究. 頭頸部癌, 37 (3): 398-404.
12. Maruyama, H., Yasui, T., Ishikawa-Fujiwara, T., Morii, E., Yamamoto, Y., Yoshii, T., Takenaka, Y., Nakahara, S., Todo, T., Hongyo, T., Inohara, H. (2014) Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. Cancer Sci, 105 (4): 409-417.
13. 猪原秀典. (2012) HPVと中咽頭癌. 耳喉頭頸, 84 (9): 641-647.
14. Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Anderson, W.F., Gillison, M.L. (2008) Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol, 26 (4): 612-619.
15. Ramqvist, T. and Dalianis, T. (2011) An epidemic of oropharyngeal squamous cell carcinoma due to human papillomavirus infection and aspects of treatment and prevention. Anticancer Research, 31 (5): 1515-1519.
16. Ang, K.K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D.I., Nguyen-Tân, P.F., Westra, W.H., Chung, C.H., Jordan, R.C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C.C., Redmond, K.P., Gillison, M.L. (2010) Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. NEJM, 363 (1): 24-35.
17. Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., Harari, J., Cohen, R.B., Jones, C.U., Sur, R.K., Raben, D., Baselga, J., Spencer, S.A., Zhu, J., Youssoufian, H., Rowinsky, E.K., Ang, K.K. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol, 11 (1): 21-28.
18. Rosenthal, D.I., Harari, P.M., Giralt, J., Bell, D., Raben, D., Liu, J., Schulten, J., Ang, K.K., Bonner, J.A. (2016) Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. J Clin Oncol, 34 (18): 1300-1308.

19. Yasui, T., Morii, E., Yamamoto, Y., Yoshii, T., Takenaka, Y., Nakahara, S., Todo, T., Inohara, H. (2014) Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. PLOS ONE, 9: e95364. 1-8.

[2016. 9. 29 受理]

コントリビュータ：亀井 千晃 教授（薬学科）